



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2018

---

## **Klinische Studien in der Augenheilkunde: Unabhängig, objektiv, selbstlos?**

Hamann, T ; Funk, J

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-153556>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Hamann, T; Funk, J (2018). Klinische Studien in der Augenheilkunde: Unabhängig, objektiv, selbstlos? Ophthalmo-Chirurgie, 30:147-150.

# Klinische Studien in der Augenheilkunde: Unabhängig, objektiv, selbstlos?

## Was bedeutet evidenzbasierte Medizin für unsere tägliche Arbeit?

Timothy Hamann, Jens Funk  
Zürich

→ Die meisten von uns haben das folgende, klassische Kongress-Szenario bereits einmal erlebt, manche mehrfach: Der Vortragende A. – oft ein Assistenzarzt – erklärt: „Methode M1 ist bei dieser Erkrankung der Goldstandard. Jetzt konnte ich mit meinen Daten zeigen, dass die neue Methode M2 ebenso gut ist wie M1. Daher empfehlen wir in Zukunft bei dieser Erkrankung Methode M2.“ Daraufhin meldet sich Professor O. – Ordinarius an einer großen Universitätsklinik – und argumentiert: „Es gibt keinen evidenzbasierten Beweis für Ihre Aussage, dass M1 derzeit der Goldstandard in der Therapie dieser Erkrankung ist. Deshalb gibt es auch für Ihre Methode M2 keinen Beleg, dass sie wirklich etwas nützt. Ich werde deshalb auch in Zukunft meine eigene Methode, M3, bei dieser Erkrankung bevorzugen, und ich werde dies auch allen anderen Kollegen weiterhin so empfehlen.“ Der Vortragende A. hat mit einem solchen Angriff nicht gerechnet und traut sich auch nicht, dem hoch angesehenen Professor O. zu widersprechen. Dies nicht zuletzt deshalb, weil ihm die Argumente fehlen, mit denen er eine solche Behauptung einer Autoritätsperson entkräften kann. Somit gehen die Zuhörer dieser Veranstaltung mit dem Gefühl nach Hause: Der Prof. O. ist ein kluger Kopf und ein schlagfertiger Redner. Heute hat er den jungen Leuten mal wieder gezeigt, wo ihre Grenzen sind.

### Wie ist Evidenz definiert?

Das Hauptproblem für Assistenzarzt A. bei dieser Situation ist: Die evidenzbasierte Medizin (EbM) hat mittlerweile einen so hohen Stellenwert, dass schon das Fehlen von evidenzbasierten Studien ausreicht, eine Methode schlecht zu reden. Zunächst eine Vorbemerkung: Wir sind große Anhänger der

evidenzbasierten Medizin mit gut angelegten klinischen Studien. Solche wissenschaftlichen Studien können unbeantwortete Fragen klären und so zum Beispiel zu Leitlinien führen, die dem Augenarzt in der täglichen Praxis helfen. Gute Beispiele dafür sind die Erstellung internationaler Standards in der Diagnostik und Therapie der diabetischen Retinopathie oder die Leitlinien von DOG und BVA zur Diagnostik und Therapie des Glaukoms.

### 5 Evidenzgrade – 1 ist der beste

Die EbM hat – wie David Sackett es nannte – „das Ziel, zu einem gewissenhaften, ausdrücklichen und vernünftigen Gebrauch der gegenwärtig besten wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten zu führen“. Dazu dient auch die Einstufung wissenschaftlicher Studien in 5 Evidenzgrade nach den Kriterien des „Oxfords Center of evidence based medicine“. Dabei sind die Evidenzgrade (sinngemäß) folgendermaßen definiert:

- Evidenzgrad 1 a → Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien.
- Evidenzgrad 1 b → randomisierte kontrollierte Studien
- Evidenzgrad 2 → Kohortenstudien
- Evidenzgrad 3 → Fall-Kontroll-Studien
- Evidenzgrad 4 → Fallserien
- Evidenzgrad 5 → Expertenmeinungen

Somit gilt eine Gruppierung in die Kategorie 1 als beste, in die Kategorie 5 als schwächste Einstufung. Diese Definition und auch die Einteilung sind vernünftig und logisch. Das ändert aber nichts daran, dass selbst die Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien, die eindeutig als wertvollste Form wissenschaftlicher Untersuchungen gilt, ihre Probleme mit sich bringt.

### **Evidenzbasierte Studien, Problem 1: „Evidenz auch ohne Studie evident“**

---

Es gibt klinische Fragen und Situationen, die sind so eindeutig, dass man eine Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien nicht braucht. Eventuell können Studien sogar gefährlich sein. Das bekannteste Beispiel dafür wurde im Jahr 2003 von Smith und Pell beschrieben [5]. Sie konnten nachweisen, dass es bis damals keine randomisierte, klinische Studie gab, die belegen konnte, dass es sinnvoll ist, einen Fallschirm dabei zu haben, wenn man aus dem Flugzeug springt. Auch harte Vertreter der evidenzbasierten Medizin werden zugeben, dass ein Beweis gemäß Evidenzgrad 1 hier nicht nötig ist. Trotzdem liest man mit etwas Schmunzeln immer wieder gern die von Smith und Pell gegebene Empfehlung: Man möge doch den vehementesten Vertretern der EbM die Durchführung (und die Teilnahme an) einer randomisierten Doppelblind-, am besten auch noch Crossover-Studie empfehlen. Aus einer solchen Studie ginge ja keiner dieser Vertreter lebend hervor.

### **Evidenzbasierte Studien, Problem 2: Faktor Zeit**

---

Randomisierte, kontrollierte klinische Studien brauchen Zeit. Ihre Metaanalyse braucht zusätzlich Zeit. So kann es z.B. vorkommen, dass die in einer gut angelegten prospektiven kontrollierten Studie untersuchten Behandlungsmethoden zum Zeitpunkt des Erscheinens der entsprechenden Publikation längst überholt sind. Dies macht sich besonders krass bemerkbar bei der wissenschaftlichen Untersuchung von schnelllebigen Operationsmethoden wie zum Beispiel bei der refraktiven Hornhautchirurgie oder auch bei der Vitrektomie. Ein typisches Beispiel für eine solche Studie, die während ihrer eigenen Laufzeit schon wieder veraltet war, ist die „endophthalmitis vitrectomy study“ [3]. Diese Studie konnte zeigen, dass eine primäre Vitrektomie mit intravitrealer Antibiotikagabe letztlich zu einem besseren Ergebnis führt als die alleinige intravitreale Antibiotikainjektion. Dieser Beweis gelang aber nur für Patienten, deren Visus zum Behandlungszeitpunkt auf Lichtperzeption oder schlechter abgesunken war; bei Patienten mit besserer Funktion waren beide Methoden gleichwertig.

Dank stetiger Verbesserung in der Technik und im Instrumentarium der Vitrektomie kann man heute aber davon ausgehen, dass die Vitrektomie für einen Patienten mit fulminanter Endophthalmitis die bessere Therapieoption ist, unabhängig

davon, welches Restsehvermögen er hat. Zum Zeitpunkt der Erstellung des Studienprotokolls für die „endophthalmitis vitrectomy study“ war wahrscheinlich noch nicht erkennbar, dass die Fortschritte der Vitrektomie so groß sein würden, dass am Ende der Studie ganz andere Operationen durchgeführt wurden als am Anfang.

### **Evidenzbasierte Studien, Problem 3: Publikationsbias**

---

Es gibt den sogenannten Publikationsbias [1]. Das heißt: Positive Resultate sind leicht zu publizieren, negative hingegen schwer. Aus der Sicht der Beteiligten ist dieses Phänomen durchaus verständlich: Wenn man eine Studie durchgeführt und etwas Neues herausgefunden hat, dann engagiert man sich besonders stark dafür, dass diese Studie auch veröffentlicht wird – z.B. dadurch, dass man mit einem Statistik-Experten oder einem „nativ english speaker“ zusammenarbeitet. Auch die „Reviewer“ einer Studie finden es spannender, wenn es etwas Neues zu veröffentlichen gibt. Deshalb kann man nie ausschließen, dass positive Resultate etwas wohlwollender begutachtet werden als negative. Schließlich kann auch der Herausgeber einer wissenschaftlichen Zeitung davon ausgehen, dass ein neues, positives Resultat bei seinen Lesern mehr Aufmerksamkeit erregt als ein negatives. Das Phänomen Publikationsbias kann somit im Extremfall dazu führen, dass von einer neuen Methode, die in Wirklichkeit unnötig oder schlecht ist, nur positive Resultate veröffentlicht sind.

### **Evidenzbasierte Studien, Problem 4: Abweichung vom „wirklichen Leben“**

---

Wissenschaftliche Studien, insbesondere wenn sie aufwändig und anspruchsvoll sind, spiegeln oft nicht das wider, was man gern als „real life“ bezeichnet. Solche Studien haben strenge Einschluss- und Ausschlusskriterien. Diese haben u. a. das Ziel, dass möglichst wenige Teilnehmer während der laufenden Studie ausscheiden. Im Endeffekt hat man dann ein Patientenkollektiv, das überdurchschnittlich motiviert, zuverlässig und innovationsfreudig ist.

### **Evidenzbasierte Studien, Problem 5: Interpretationsspielraum**

---

Auch groß angelegte und sauber durchgeführte Studien können zu Ergebnissen führen, die einen gewissen Interpretationsspielraum zulassen. Ein klassisches Beispiel ist die „ocular

hypertension study“ (OHTS) [4]. Diese Studie wollte untersuchen, ob es sinnvoll ist, bei Patienten mit okulärer Hypertension – also erhöhtem Augeninnendruck ohne Glaukomschaden an der Papille oder im Gesichtsfeld – prophylaktisch drucksenkend zu therapieren. Das Ergebnis lautete: Nach 5 Jahren konvertieren in der Gruppe der prophylaktisch behandelten Patienten 4,4 % zum Glaukom, in der Gruppe der unbehandelten Patienten 9,5 %. Die Befürworter einer prophylaktischen Behandlung interpretieren das als Beleg für ihre Vorgehensweise: Immerhin wird durch prophylaktische Behandlung die relative Häufigkeit von Konversionen halbiert.

Die Gegner einer prophylaktischen Behandlung werten das Ergebnis aber ebenfalls als Erfolg: Immerhin entwickeln 90 % der unbehandelten Patienten auch nach 5 Jahren noch kein Glaukom. Hätte man all diese Patienten prophylaktisch therapiert, so wäre dies in 90 % der Fälle unnötig gewesen. Das hätte nicht nur unnötige Kosten verursacht, sondern auch manche Nebenwirkung erzeugt. Somit hängt die Wahl der Therapie trotz der hohen Qualität der OHTS von der Interpretation ihrer Ergebnisse im Einzelfall ab.

### **Fazit:** **Evidenz im Alltag aufwerten**

Die Ergebnisse der Evidenzgrade 2 bis 5 sollten unserer Meinung nach nicht unberücksichtigt bleiben, sondern eher eine Aufwertung erfahren. Kleine operative Tricks, die man von seinem Chef gelernt hat, entsprechen Evidenzgrad 5. Für einen engagierten Statistiker sind sie damit wertlos. Jeder operativ tätige Ophthalmologe weiß aber sehr wohl, wie wichtig diese Tricks im Alltag sind. Dies gilt sicher für alle Subspezialitäten der Ophthalmochirurgie – also für die Lidchirurgie ebenso wie für die Vorderabschnitts-, Hinterabschnitts- und Glaukomchirurgie.

Auch retrospektive Studien, entsprechend Evidenzgrad 2 oder schlechter, sollten nicht einfach ignoriert werden. Ein gutes Beispiel dafür sind die Publikationen zur Vitrektomie bei Endophthalmitis, die schon lange vor der bereits zitierten „endophthalmitis vitrectomy study“ veröffentlicht waren [2,6]. Diese retrospektiven Studien – z.T. bereits 1978 veröffentlicht – hatten gezeigt, dass eine Vitrektomie bei Endophthalmitis sinnvoll ist. Letztlich wurde dieses Ergebnis durch die groß angelegte „endophthalmitis vitrectomy study“ 1995 nur bestätigt. Inzwischen ist die Vitrektomie das Standardvorgehen bei Endophthalmitis.

Die „evidence based medicine“ und die Einstufung von Studien in Evidenzgrade hat dazu beigetragen, dass wir inzwi-

schen gut mit wissenschaftlichen Studien umgehen können. Sie hat zweifelsfrei auch unser Wissen über die Wertigkeit von statistischen Analysen erheblich erweitert. Allerdings sollte man nicht so weit gehen, nur Studien mit Evidenzgrad 1 ernst zu nehmen. Noch viel weniger darf man aus dem Fehlen einer solchen Studie irgendwelche Rückschlüsse auf die Wertigkeit einer Methode ziehen.

### **Literatur**

1. Easterbrook P et al (1991) Publication bias in clinical research. *Lancet* 337 (8746): 867–872
2. Eichenbaum DM et al (1978) Pars plana vitrectomy as a primary treatment for acute bacterial endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 86: 167–171
3. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group (1995) Results of the endophthalmitis vitrectomy study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 113: 1479–1496
4. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK, Wilson MR, Gordon MO (2002) The ocular hypertension treatment study. *Arch Ophthalmol* 120: 701–713
5. Smith G, Pell J (2003) Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: Systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 327: 20–27
6. Verbraeken H, van Laethem J (1985) Treatment of endophthalmitis with and without pars plana vitrectomy. *Ophthalmologica* 191: 1–3

### **Korrespondenzadresse**



Dr. med. Timothy Hamann  
Universitätsaugenklinik  
Frauenklinikstraße 24  
CH-8091 Zürich  
Timothy.Hamann@usz.ch



Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Jens Funk  
Universitätsaugenklinik  
Frauenklinikstraße 24  
CH-8091 Zürich  
Jens.Funk@usz.ch



Seminar für die Praxis des Augenarztes  
Klinische Studien in der Augenheilkunde –  
unabhängig, objektiv und selbstlos?  
Was bedeuten Studienergebnisse und  
Guidelines für unsere tägliche Arbeit?  
Samstag, 16. Juni 2018  
8:30 – 14:05 Uhr, Saal Sydney